



УДК 616.12-008.4

## ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**О.А. ОСИПОВА**  
**Г.Д. ПЕТРОВА**  
**Л.В. ШЕХОВЦОВА**  
**А.М. НАГИБИНА**  
**О.Н. БЕЛОУСОВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: osipova\_75@inbox.ru*

В обзоре литературы представлены данные об основных механизмах развития хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нейрогуморальные механизмы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, система провоспалительных цитокинов.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет синдром, который встречается при многих заболеваниях как сердечно-сосудистой, так и других систем [21]. Неуклонный рост числа больных с ХСН в экономически развитых странах связан в первую очередь с увеличением возраста больных [24], а так же существенным улучшением помощи больным с ишемической болезнью сердца [18] и лечения коморбидных заболеваний [2]. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции в целом составляет не менее 1,8-2,0% [1]. У лиц старше 65 лет увеличивается частота ХСН до 7-11%. При этом именно ХСН является самой частой причиной госпитализации больных этого возраста, а экономические расходы на ее лечение многократно возрастают [13].

Механизмы возникновения и формирования сердечной недостаточности объединяют нарушение как систолической, так и диастолической функции сердца. Если ранее возникновение ХСН связывали в первую очередь с нарушением инотропных свойств миокарда, то в последние десятилетия пристальное внимание клиницистов и физиологов привлекает к себе нарушение диастолического расслабления и наполнения левого желудочка (ЛЖ) сердца. Результаты наблюдения Euro Heart Survey, выполненного в 14 странах Европы, впервые продемонстрировали наличие значительного количества больных ХСН с сохранной систолической функцией сердца (ХСН-ССФ), показатели фракции выброса (ФВ) определены > 50% [19].

Наряду с декомпенсацией ХСН заслуживает внимания бессимптомная дисфункция ЛЖ, частота которой более чем в 4 раза превышает число больных с клинически выраженной ХСН. Пятилетняя выживаемость больных ХСН все еще ниже 50%, а риск внезапной смерти в 5 раз выше, чем в популяции в целом [4]. Затраты на лечение ХСН представляют важную статью расходов среди других трат при лечении распространенных заболеваний [16]. Это ставит проблему ХСН в ряд актуальных и требует разработки методов ранней диагностики [3], профилактики и поиска современных возможностей лечения [10]. Создание новых направлений в изучении патогенеза ХСН и накопление достаточного количества данных позволяют определить основные моменты в решении проблемы ХСН, добиться положительных сдвигов и улучшения ситуации.

Современные данные о патогенезе ХСН с учетом этиологических и патогенетических механизмов, а также путей ее развития, свидетельствуют об инициальном значении снижения минутного и ударного объемов сердца в результате поражения миокарда и компенсации объема циркулирующей крови путем задержки натрия и воды [15]. Первоначальный характер поражения сердечно-сосудистой системы имеет свои особенности. При артериальной гипертензии, хронической форме ишемической болезни сердца, кардиомиопатиях, перенесенном миокардите или пороках сердца наблюдается достаточно большой период времени до манифестации клинических проявлений сердечной недостаточности [5], он характеризуется активацией компенсаторных механизмов для сохранения адекватного кровообращения, которые вовлекаются в патогенез ХСН уже на ранней стадии ее развития. Компенсаторные механизмы состоят как из показателей гемодинамических признаков: тахикардии, механизма Франка-Старлинга [6], вазоконстрикции периферических сосудов, так и активации синтеза тканевых нейрогормонов и медиаторов [13]. Мобилизация тканевых нейрогуморальных систем происходит на ранних стадиях ХСН и сопровождается последующим увеличением содержания циркулирующих и тканевых нейрогормонов [14].

Основные нейрогуморальные механизмы с учетом их патофизиологического действия можно разделить на вазоконстрикторные механизмы быстрого реагирования, действие кото-



рых направлено на централизацию кровообращения, антидиурез, ремоделирование сердца и сосудов, а также на противодействующие антагонистические, обладающие вазодилаторным и диуретическим эффектом [21]. Первые представлены, главным образом, симпатико-адреналовой системой и её гормонами и медиаторами норадреналином, адреналином и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой – ангиотензином II (А II), альдостероном. К этой системе также можно отнести некоторые нейrogормоны: эндотелины, вазопрессин, серотонин, факторы гиперкоагуляции [4]. Антагонистическим действием обладает система натрийуретических пептидов [18], кинины (БК), вазодилатирующие простагоиды и оксид азота (NO) [17]. Важной проблемой является время их активации при появлении признаков ХСН и органоремоделирующие эффекты их действия, необходимость и методы их медикаментозной блокады и эти влияния на течение ХСН.

Механизмы усиления активности гормонов и медиаторов проявляются преобладанием действия, сопровождаются смещением САС и РАСС и иных вазоконстрикторных стимуляторов, которые инициируют вовлечение в патогенез защитных механизмов [18]. Последующая гипер-активация нейrogуморальных систем местного (тканевого) и общего характера запускает необратимый патофизиологический процесс, характеризуется системностью и происходит во всех органах-мишенях.

Деятельность сердечно-сосудистой системы осуществляется многими механизмами, основным из которых является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), главным действующим звеном которой принято считать ангиотензин-II (АТ-II). АТ-II представляет собой пептид, состоящий из 8 аминокислот, многие его эффекты обуславливают активацию фибробластов и тем самым детерминируют как развитие, так и прогрессирование сердечной недостаточности. АТ-II синтезируется преимущественно под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) из более длинного (10 аминокислот) и биологически неактивного предшественника – АТ-I. АПФ и АТ-II создают типичный союз регуляции РААС, действуя одновременно как тканевой фактор роста и как вазоконстриктор, АТ-II детерминирует развитие АТ-II-индуцированного фиброза. Реализация стимулирования фиброобразования АТ-II осуществляется несколькими путями: провоцируя вазоконстрикцию в области ишемии, он усугубляет течение клеточного апоптоза, что имеет прямое трофическое действие на кардиомиоциты, а также, стимулируя активацию TGF- $\beta$  АТ-II, включает усиление пролиферации фибробластов. Напротив, ангиотензин (1-7) (АТ-1-7), образующийся в результате разрушения АТ-II ангиотензин-превращающим ферментом-2, обладает вазодилатирующим, кардиопротективным и антиремоделирующим эффектом, подавляет синтез коллагена и замедляет процесс формирования гипертрофии миокарда. Эффекты АТ-II на миокард осуществляются через специфические рецепторы 1-го и 2-го типа. Установлено, что эскалация рецепторов 1-го типа становится причиной развития процесса пролиферации, аккумуляирования протеинов внеклеточного матрикса и фиброза. Противоположными действиями характеризуется активация рецепторов 2-го типа, которые направлены на сдерживание гипертрофии миокарда [8].

Существует так называемый альтернативный путь синтеза АТ-II. В результате блокады РААС и АПФ увеличивается активность химазы, а именно сериновой протеазы, являющейся компонентом внутриклеточной РААС. Сериновая протеаза удерживает степень повышенного АТ-II и осуществляет синтез эндотелина-1, а также про-матриксной металлопротеиназы-9 (про-ММП-9) и про-матриксной металлопротеиназы-3 (про-ММП-3), которые потенцируют развитие воспаления и последующее ремоделирование миокарда [7]. Активация РААС, как плазменной, так и внутриорганной тканевой системы определяет развитие и течение кардиологических осложнений, более того, ее длительная гиперактивация негативно влияет на другие органы и ткани [18]. Чаще всего при ХСН объектом воздействий в системе кровообращения, органами-мишенями являются сердце, почки, периферические сосуды и другие органы [10]. Со стороны сердечно-сосудистой системы этот процесс проявляется ремоделированием сердца [22] за счет как кардиомиоцитов, так и фиброза миокарда [23]. Активируется система провоспалительных цитокинов и индукторов апоптоза, действие которых стимулирует гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов и изменение синтеза коллагена миокарда [1].

Реакцией на механический стресс и/или нейrogормональную активацию субпопуляции фибробластов является их трансформация в миофибробласты, что также сопровождается увеличением экспрессии  $\alpha$ -актина ГМК и ростом секреторной активности. Миофибробласты перемещаются в область, окружающую поврежденную ткань, и вносят свой вклад как в секрецию коллагена, так и в уплотнение или перестройку формирующихся коллагеновых волокон. Во время сердечной недостаточности регуляция этих процессов нарушается, что приводит к дисбалансу синтеза и деградации компонентов внеклеточного матрикса [22]. В последние годы появляется все больше данных, что тучные клетки, образованные в костном



мозге, но мигрирующие и сохранившиеся в миокарде, также имеют большое значение для ремоделирования *ЕСМ*. Миокардиальные тучные клетки локализуются около кровеносных сосудов и среди кардиомиоцитов (КМЦ), инициируя экскрецию профибротических цитокинов и факторов роста, что в свою очередь вызывает пролиферацию миофибробластов, перемещение и реконструкцию сердечного интерстиция благодаря увеличению секреции компонентов *ЕСМ* и коллагенообразованию [9].

Миокардиальный фиброз характеризуется нарастанием количества коллагенов I, III, IV и VI типа, фибриноектина, ламинина и виметина, а также снижением отношения коллагена типа I к типу III. Фиброз сердечной ткани влечет за собой значительные последствия для функции сердца, потому что увеличение синтеза *ЕСМ* обеспечивает повышение механической жесткости миокарда и способствует возникновению диастолической дисфункции. Клинические исследования предполагают, что в больном сердце происходит увеличение потери перекрестных связей коллагена и взаимосвязи коллагеновой сети с отдельными КМЦ, что возможно, вызывает глубокие повреждения структуры и изменения функции ЛЖ. Прогрессивное увеличение фиброза в итоге приводит к гипертрофии ЛЖ и систолической дисфункции. Дальнейшая утрата перекрестно-связанного строения фибриллярного коллагена ассоциируется с прогрессирующей дилатацией ЛЖ вслед за повреждением миокарда.

Депонирование коллагена происходит реактивно вокруг интрамуральных коронарных артерий и артериол (периваскулярный фиброз) или в интерстициальном пространстве (интерстициальный фиброз) и не приводит к гибели КМЦ. Дополнительное скопление коллагена возможно вследствие микроскопического рубцевания (заместительный фиброз), как результат некроза кардиомиоцитов. Заместительный фиброз представляет собой адаптацию организма к снижению размеров паренхимы, тем самым выполняя важную задачу поддержания структурной целостности сердца. Доказано, что именно увеличение количества фиброзной ткани повышает жесткость миокарда, тем самым отрицательно влияет на укорочение миокарда для данной степени постнагрузки. Кроме того, повышение уровня коллагена нарушает электрофизиологические процессы в кардиомиоцитах [2].

Фиброз миокарда создает структурный субстрат для возникновения предсердных или желудочковых аритмий, разобщенности сокращений камер и/или сегментов миокарда – диссинхронии сердца и, таким образом, может стать причиной снижения инотропной функции миокарда ЛЖ и внезапной сердечной смерти [11].

Начальным этапом повреждения является оксидативный стресс. Он связан с поражением сердца и кардиомиоцитов в частности и благоприятствует развитию гибернации миокарда [5]. Оксидативный стресс развивается вследствие локальной или генерализованной ишемии миокарда и способствует возникновению синдрома «оглушенного миокарда». Гипоксия миокарда может приводить к активации апоптоза с программируемой гибелью кардиомиоцитов, а ее устранение к восстановлению их функции [6]. Активация тканевой РААС приводит к усилению локального синтеза альдостерона, который, в свою очередь, усиливает синтез фибробластами межклеточного коллагенового матрикса [7]. Синтез коллагена в миокарде увеличивается количественно и изменяется качественно с появлением коллагена III (патологического) типа. Ремоделирование затрагивает и сеть капилляров с гипертрофией гладкомышечных клеток. Прогрессирующая гипоксия миокарда повышает локальный синтез норадреналина [15], характеризующийся перестройкой рецепторного аппарата с усилением токсического эффекта катехоламинов [20]. Прогрессирует дилатация полости сердца, и гипертрофия сердца приобретает эксцентрический характер [13].

Снижение насосной функции сердца активирует механизмы, действие которых направлено на увеличение объема циркулирующей крови за счет задержки натрия и воды: РААС и вазопрессина [22]. Восстановление натрийуреза и диуреза происходит с активным участием натрийуретических пептидов [7]. Эти общие положения нуждаются в уточнении их значимости в процессе развития ХСН и особенностей ее клинических проявлений у больных на фоне ишемической болезни сердца, в частности у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

**Заключение.** Изучение патофизиологических процессов формирования диастолической дисфункции ЛЖ сердца, роль матричной сети в гомеостатической функции сердечных фибробластов, попытка определить перспективные терапевтические стратегии, которые могут ослаблять постинфарктное ремоделирование, вмешиваясь в матричные, фибробластные взаимодействия остаются неизученными, и поиск потенциальных путей медикаментозного влияния на прогрессирование ХСН с сохранной систолической функцией продолжается, тем самым, сохраняя актуальность данной проблемы в современной кардиологии. Несомненно, активные исследования могут содействовать открытию новых маркеров участвующих в механизмах формирования ХСН и дополнительных возможностей в борьбе с неблагоприятным отдаленным прогнозом у данных больных.





## Литература

1. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11 (1). – С. 69-76.
2. Хроническая сердечная недостаточность / Ф. Т. Агеев [и др.]. – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – С. 336.
3. Агеев, Ф. Т. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда / Ф. Т. Агеев, Е. С. Жубрина, С. Р. Гиляревский // Сердечная Недостаточность. – 2013. – 14 (2). – С. 55-62.
4. Арутюнов, А. Г. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов / А. Г. Арутюнов, А. К. Рылова, Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15. – № 1 (82). – С. 23-32.
5. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 137-139.
6. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю. А. Васюк [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2. – № 4. – С. 63-70.
7. Гипертрофия левого желудочка и прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией / М. Г. Глезер [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13. – № 1. – С. 19-25.
8. Драпкина, О. М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи / О. М. Драпкина // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19 (14). – С. 1-6.
9. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляции предсердий / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9 (4). – С. 417-419.
10. Кравчун, Н. А. Содержание в сыворотке крови ингибитора активатора плазминогена-1 у больных сахарным диабетом 2 типа / Н. А. Кравчун. // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. – 2006. – Т. 13 (738). – С. 39-42.
11. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / Мареев В. Ю. [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 7 (81). – С. 379-472.
12. Осипова, О. А. Диссинхрония сердца при хронической сердечной недостаточности и хирургические методы ее лечения / О. А. Осипова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2011. – № 22 (117). – С. 146-153.
13. Прибылова, Н. Н. Нейрогуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом / Н. Н. Прибылова, О. А. Осипова // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10. – № 4. – С. 196-198.
14. Прибылова, Н. Н. Оценка нейрогормональных систем у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом / Н. Н. Прибылова, О. А. Осипова, Л. В. Коновалова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 44-48.
15. Современные рекомендации по стратификации риска и профилактике внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией (по материалам рекомендаций Американского колледжа кардиологии Американской ассоциации сердца 2011г) / Е. В. Привалова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 73-79.
16. Иммунные механизмы воспаления при дилатационной кардиомиопатии / С. Н. Татенкулова [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49. – № 2. – С. 4-8.
17. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 3. – С. 112-115.
18. Шестакова, М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 3. – С. 14-19.
19. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / JGF Cleland [et al.] // European heart journal. – 2003. – Vol. 24 (5). – P. 442-463.
20. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text(update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. – 2005. – № 26 (22). – P. 2472.
21. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction / B. Ewald [et al.] // Intern Med J. 2008. – Т. 38 (2). – P. 101-113.
22. Mann, D. L. Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease / D. L. Mann, FailureHeart // Eng.: Saunders Elsevier. – 2010. – P. 928.
23. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC./ J.J. McMurray [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14 (8). – P. 803-869.



---

## **MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF THE CHRONIC HEART FAILURE AGAINST CORONARY HEART DISEASE**

**O.A. OSIPOVA  
G.D. PETROVA  
L.V. SHEKHOVTSOVA  
A.I. NAGIBINA  
O.N. BELOUSOVA**

*Belgorod National Research University*

*e-mail: osipova\_75@inbox.ru*

Data on the main mechanisms of development of chronic heart failure are presented in the review of literature.

Key words: chronic heart failure, neurohumoral mechanisms, renin-angiotensin-aldosterone system, system of pro-inflammatory cytokines.